

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-83080

⑤ Int. Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

④ 公開 昭和63年(1988)4月13日

C 07 D 307/88
// A 61 K 31/365ABY
AEL

7252-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全17頁)

⑭ 発明の名称 フタリド誘導体

⑰ 特 願 昭61-228263

⑱ 出 願 昭61(1986)9月29日

⑲ 発 明 者 小 川 義 光

茨城県土浦市港町1-5-9 スカイハイツミナト503

⑲ 発 明 者 陳 政 雄

茨城県取手市西2-34-9

⑲ 発 明 者 穂 坂 邦 男

茨城県筑波郡谷田部町二の宮1-21-3 グランドパレス
NS-1. 208

⑲ 発 明 者 久 保 田 潔

千葉県流山市野々下3-760-15

⑰ 出 願 人 株式会社津村順天堂

東京都中央区日本橋3丁目4番10号

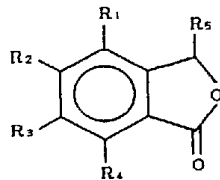
明 細 書

1. 発明の名称

フタリド誘導体

2. 特許請求の範囲

一般式 I



I

(一般式中、R₁は水素原子、水酸基、メトキシ基、アミノ基またはジメチルアミノ基を示し、R₂は水素原子またはメトキシ基を示し、R₃は水素原子またはメトキシ基を示し、R₄は水素原子、アミノ基またはジメチルアミノ基を示し、R₅は水素またはアルキル基を示す。

ただし、R₁、R₂、R₃およびR₄が共通して水素原子である場合、R₁が水酸基であり、R₂、R₃およびR₄がともに水素原子であり、R₅がブチル基である場合、およびR₁がメトキシ基であ

り、R₂、R₃およびR₄がともに水素原子であり、R₅がプロピル基またはブチル基である場合を除く。)

で表される新規なフタリド誘導体。

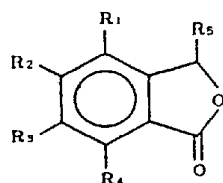
3. 発明の詳細な説明

本発明は、血液粘度低下作用を有し、医薬品として有用な新規なフタリド誘導体に関するものである。

セリ科の植物である生薬の川芎(Cnidii Rhizoma)は、中枢抑制作用、筋弛緩作用、抗血栓作用等が知られており、漢方薬である温経湯、温清飲、葛根湯加川芎辛夷等に配剤されている生薬である。

本発明者等は、この川芎に含まれる成分の一つであるフタリドに着目し、鋭意研究を重ねた結果、血液粘度低下作用を有するフタリド誘導体の合成に成功し、本発明を完成するに至った。

すなわち本発明は、一般式 I



I

(一般式中、 R_1 は水素原子、水酸基、メトキシ基、アミノ基またはジメチルアミノ基を示し、 R_2 は水素原子またはメトキシ基を示し、 R_3 は水素原子またはメトキシ基を示し、 R_4 は水素原子、アミノ基またはジメチルアミノ基を示し、 R_5 は水素またはアルキル基を示す。

ただし、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 が共通して水素原子である場合、 R_1 が水酸基であり、 R_2 、 R_3 および R_4 がともに水素原子であり、 R_5 がブチル基である場合、および R_1 がメトキシ基であり、 R_2 、 R_3 および R_4 がともに水素原子であり、 R_5 がプロピル基またはブチル基である場合を除く。)

で表される新規なフタリド誘導体である。

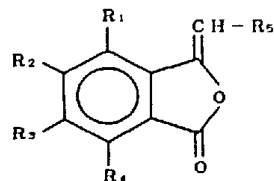
一般式 I で表される本発明のフタリド誘導体(以

無水フタル酸類化合物の具体例としては、無水3-ニトロフタル酸、無水4-ニトロフタル酸等が挙げられ、式 A の化合物の具体例としては、無水ギ酸、無水酢酸、無水プロピオン酸、無水酪酸、無水吉草酸、無水カプロン酸等が挙げられる。また、 R_5 で示されるアルキル基としては、低級または中級アルキル基、好ましくは炭素数が1~10程度アルキル基であり、具体的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、*n*-ヘキシル基、*n*-ヘプチル基、*n*-オクチル基、*n*-ノニル基、*n*-デシル基等が挙げられる。

反応温度としては、室温から使用する溶媒の沸点の温度まで加熱することが好ましい。また、無水の系で反応を行うので、酢酸ナトリウムも無水のものを用いるほうが好適である。

反応終了後は、フラツシユカラムクロマトグラフィー、再結晶等の一般的な精製手法により、式 II の化合物を得ることができる。カラムクロマト

下、式 I の化合物と称する)は、式 II



II

(式中、 R_1 は水素原子、水酸基、メトキシ基またはニトロ基を示し、 R_4 は水素原子またはニトロ基を示し、 R_2 、 R_3 および R_5 は上述と同様の意義を示す。)

で表される化合物(以下、式 II の化合物と称する)を還元するか、または、還元すると同時にメチル化することにより得ることができる。

出発原料である式 II の化合物は、あらかじめ水酸基、メトキシ基、ニトロ基等で置換した無水フタル酸類化合物と、式 A



(R_5 は、上述と同様の意義を示す。)

で表される化合物を酢酸ナトリウムの存在下で反応させることにより得ることができる。

グラフィーの担体としては、シリカゲル等が挙げられ、溶出溶媒としては、酢酸エチル、*n*-ヘキサン、クロロホルム、ベンゼン等の有機溶媒を単独で、あるいはそれら2種以上の混合溶媒を用いることができる。また、再結晶の際の溶媒としては、上記と同様の溶媒を用いることができる。

以下に、式 II の化合物の製造の具体例を示す。

具体例 1

無水3-ニトロ-フタル酸 25 g、無水酢酸ナトリウム 10.6 g および無水吉草酸 50.7 ml を室温で加え、油浴上で140~160℃で攪拌しながら3時間加熱した。反応終了後、反応液を減圧留去し、この残渣に水、アンモニア水 50 ml を加え、エーテルで抽出(500 ml × 2)、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して、茶色油状物を得た。この油状物をフラツシユカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、230-400メツシユ;径 6.5 cm、長さ 30 cm;約 450 g;溶出液、酢酸エチル:*n*-ヘキサン=1:2.5)に付し、50 ml ずつ分取し、13~16番目のフラクションを合

併して、再びフラツシユカラムクロマトグラフィ- (シリカゲル、230-400メツシユ; 径6.5 cm, 長さ30 cm; 約450 g; 溶出液、クロロホルム: ペンゼン = 1:2) に付し、50 ml ずつ分取し、12~15番目のフラクションを合併して、(Z)-4-ニトロ-3-ブチリデンフタリド0.90 gを得た(収率3%)。また、29~44番目のフラクションを合併して、(Z)-7-ニトロ-3-ブチリデンフタリド1.55 gを得た(収率5%)。

(Z)-4-ニトロ-3-ブチリデンフタリド

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3092, 2964, 2936, 2860,
1786, 1662, 1616, 1530,
1468, 1340, 1268, 1150,
1094, 1028, 990, 832, 784,
766, 742, 690, 602

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

1.01 (3H, t, $J = 7.3$ Hz),
1.60 (2H, t-q, $J = 7.3, 7.3$ Hz),

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

1.00 (3H, t, $J = 7.3$ Hz),
1.58 (2H, tq, $J = 7.3, 7.3$ Hz),
2.49 (2H, dt, $J = 7.9, 7.3$ Hz),
5.82 (1H, t, $J = 7.9$ Hz),
7.78-7.96 (3H, m)

マススペクトル:

M/Z (%) 233 (M^+ , 57),
204 (100),
191 (52),
177 (55), 161 (54),
148 (23), 130 (30),
104 (53), 103 (53),
75 (94)

次に、上述のようにして得た式Ⅱの化合物を水または有機溶媒中で還元するか、または還元すると同時にメチル化する。使用する有機溶媒の具体例としては、メタノール、エタノール、プロパノ

2.54 (2H, dt, $J = 7.8, 7.3$ Hz),
6.60 (1H, t, $J = 7.8$ Hz),
7.51 (1H, t, $J = 7.5$ Hz),
8.24 (1H, dd, $J = 7.5, 1.0$ Hz),
8.39 (1H, dd, $J = 7.5, 1.0$ Hz)

マススペクトル:

M/Z (%) 233 (M^+ , 25),
204 (35), 188 (64),
175 (34), 161 (25),
147 (15), 146 (15),
130 (32), 104 (60),
102 (64), 89 (45),
75 (100)

(Z)-7-ニトロ-3-ブチリデンフタリド

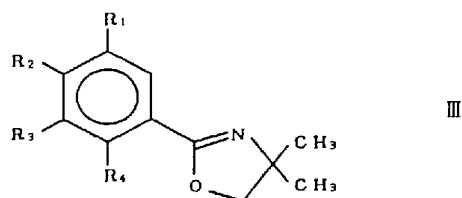
赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3084, 2956, 2932, 2860,
1776, 1686, 1620, 1536,
1472, 1354, 1238, 1156,
1096, 1000, 826, 776, 732,
682

ール、酢酸エチル、エーテル、ジオキサン等が挙げられる。還元する場合には接触還元を用いることができ、触媒としては酸化白金、白金、ニツケル、ロジウム、ルテニウム、パラジウム、パラジウム炭素等が挙げられる。反応温度は1~30℃が適当であり、常圧で十分反応を達成し得るが、場合に応じて加圧下で行っても良い。

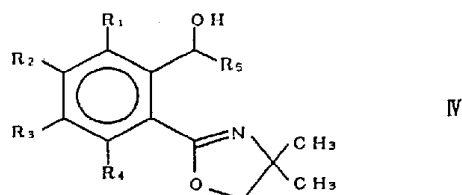
また、還元と同時にメチル化する場合には、上述と同様の触媒を用いて接触還元を行う際に、ホルムアルデヒド等を加えることにより達成される。反応温度は1~30℃が適当であり、水素の圧力を2.0~4.0 kg/cm²程度まで加圧して行う。

また、式Ⅰの化合物を得る方法としては、式Ⅲ



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 および R_4 は前述と同様の意義を示す。)

の化合物に、塩基の存在下アルデヒドを作用させて式Ⅳ



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 および R_5 は前述と同様の意義を示す。)

の化合物を得、これに酸を作用させるか、または必要に応じ更に脱メチル化する方法が挙げられる。

原料となる式Ⅲの化合物は、目的物質に応じて

とが好ましい。反応後は抽出、乾燥、溶媒留去等の通常用いられる一般的な精製手法により、アミド体を得る。

さらに、このアミド体に塩化チオニルを反応させることにより環化させる。反応温度は、室温程度が適当である。反応後は抽出、乾燥、溶媒留去等の通常用いられる一般的な精製手法により式Ⅲの化合物を得ることができる。

以下に、式Ⅲの化合物の製造の具体例を示す。

具体例 2

m-アニス酸 31.0 gに水冷下で塩化チオニル 72.7 gを加え、室温で終夜撹拌した。この反応混合物から過剰の塩化チオニルを減圧留去した後、減圧蒸留し、無色油状物質のm-アニシルクロライド 32.0 gを得た(収率 92%)。

次に、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール 33.3 gをアルゴン置換した後、無水塩化メチレン 100 mlを加えて溶解させ、この溶液に撹拌水冷下、m-アニシルクロリド 31.8 gの無水塩化メチレン溶液 100 mlを滴下し、さらに室温で2時

市販のm-アニス酸、3,4-ジメトキシ安息香酸、3,4,5-トリメトキシ安息香酸等のカルボキシル基を塩化アシル基とした後、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールと反応させ更に環化させることにより得ることができる。

カルボキシル基を塩化アシル基にするには、m-アニス酸、3,4-ジメトキシ安息香酸、3,4,5-トリメトキシ安息香酸等に、塩化チオニル、5塩化リン、3塩化リン、オキザリルクロリド等を水冷下で加え反応させる。反応温度は、室温から60℃程度が適当である。反応後は常圧または減圧しての溶媒留去、蒸留等の通常用いられる一般的な精製手法により精製することができる。

次いで、この化合物を有機溶媒中、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールを加えて反応させ、アミド体とする。有機溶媒の具体例としては、塩化メチレン、ベンゼン、クロロホルム等が挙げられ、反応温度としては、0~30℃程度が適当である。常法で十分反応し得るが、アルゴン置換を行うことなどにより、無水条件下で反応させるこ

間撹拌した。この反応混合物に水 100 mlを加えた後、クロロホルムで抽出(400 ml×2)、クロロホルム層を1N塩酸 50 mlで洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して白色結晶性固体のN-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-3-メトキシベンズアミド 39.6 gを得た。

さらに、このN-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-3-メトキシベンズアミドを塩化チオニル 66.7 gに溶解させ、室温で2時間撹拌した。この反応混合物にジエチルエーテル 100 mlを加え、結晶化させ、白色結晶の2-(3-メトキシフェニル)-4,4-ジメチル-2-オキサゾリンの塩酸塩を濾取した。この2-(3-メトキシフェニル)-4,4-ジメチルオキサゾリンを水 50 mlに溶解させた後、20%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、クロロホルム抽出(400 ml×2)、炭酸カリウムおよび硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して無色油状物質を得た。これを蒸留して、無色油状物質の2-(3-メトキシフェニル)-4,4-ジメチル-2-オキサゾリン 32.2 gを得た。

(収率 84%)。

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$:

1653

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

1.39 (6H, s), 3.82 (3H, s),

4.09 (2H, s),

6.88 - 7.71 (4H, m)

マスペクトル:

M/Z (%) 205 (48, M⁺),

190 (100), 175 (30),

162 (39), 134 (72),

119 (8), 103 (14),

92 (12), 77 (16)

具体例 3

3,4-ジメトキシ安息香酸 30.0 g に氷冷下で塩化チオニル 58.8 g を加え、室温で終夜攪拌した。この反応混合物から過剰の塩化チオニルを常圧で留去した後、減圧蒸留し、緑白色粉状品の

ム水溶液でアルカリ性とし、ジエチルエーテルで抽出 (250 ml \times 2)、炭酸カリウムおよび硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し黄色油状物質を得た。これを蒸留して、無色粘稠性物質の 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,4-ジメチル-2-オキサゾリン 24.4 g を得た (収率 83%)。

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$:

2960, 2925, 2895, 2836,

1646, 1604, 1586, 1514,

1464, 1422, 1358, 1310,

1272, 1260, 1232, 1172,

1140, 1078, 1026, 974,

764, 714

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

1.38 (6H, s), 3.91 (3H, s),

3.93 (3H, s), 4.08 (2H, s),

6.86 (1H, d, J = 8.3 Hz),

7.46 (1H, d, J = 2.0 Hz),

7.53 (1H, dd, J = 8.3, 2.0 Hz)

3,4-ジメトキシ安息香酸クロリド 30.2 g を得た (収率 91%)。

2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール 22.3 g をアルゴン置換した後、無水塩化メチレン 50 ml を加えて溶解させ、この溶液に攪拌氷冷下、3,4-ジメトキシ安息香酸クロリド 25.1 g の無水塩化メチレン溶液 150 ml を滴下し、さらに室温で2時間攪拌した。この反応混合物に水 50 ml を加えた後、クロロホルムで抽出 (350 ml \times 2)、クロロホルム層を5%水酸化ナトリウム水溶液 50 ml、5%塩酸 50 ml および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、無色アワ状物質を得た。この N-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-3,4-ジメトキシベンズアミドに塩化チオニルを加え、室温で2時間攪拌した。この反応混合物にジエチルエーテル 200 ml を加え、結晶化させて 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,4-ジメチル-2-オキサゾリンの塩酸塩を白色結晶として濾取した。この白色結晶を水 100 ml に溶解させた後、20%水酸化ナトリウ

マスペクトル:

M/Z (%) 235 (M⁺, 35),

220 (100), 205 (7),

192 (25), 164 (24),

148 (5)

具体例 4

3,4,5-トリメトキシ安息香酸 29.7 g に氷冷下で塩化チオニル 50 g を加え、室温で終夜攪拌した。この反応混合物から過剰の塩化チオニルを留去した後、減圧蒸留し、黄白色粉状品の 3,4,5-トリメトキシ安息香酸クロリド 29.1 g を得た (収率 90%)。

次に、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール 22.5 g をアルゴン置換した後、無水塩化メチレン 50 ml を加え溶解させ、この溶液に攪拌氷冷下で 3,4,5-トリメトキシ安息香酸クロリド 29.1 g の無水塩化メチレン溶液 150 ml を滴下し、さらに室温で2時間攪拌した。この反応混合物に水 50 ml を加えた後、クロロホルム 250 ml

で2回抽出(250 ml×2)、クロロホルム層を5%水酸化ナトリウム水溶液50 ml、5%塩酸50 mlおよび飽和食塩水で洗浄した。これを硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、黄色アワ状物質38.0 gを得た。このN-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)-3,4,5-トリメトキシベンズアミドに塩化チオニル45 gを加え、室温で2時間攪拌した。この反応混合物にジエチルエーテル200 mlを加えて結晶化させ、白色結晶の2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-4,4-ジメチル-2-オキサゾリンの塩酸塩を濾取した。これを水100 mlに溶解させ、20%水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、ジエチルエーテルで抽出(300 ml×2)、炭酸カリウムおよび硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を減圧留去して白色結晶を得た。これをn-ヘキサンから再結晶し、白色プリズム晶の2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-4,4-ジメチル-2-オキサゾリン26.9 gを得た(収率81%)。

しては、無水テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテル等のエーテル類が挙げられ、塩基の具体例としては、n-ブチルリチウム、sec-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウム等が挙げられ、アルデヒドの具体例としては、ホルムアルデヒド、アセトアルデヒド、プロピオンアルデヒド、n-ブチルアルデヒド、イソブチルアルデヒド、n-パレルアルデヒド、イソパレルアルデヒド、2-メチルブチルアルデヒド、n-カプロアルデヒド、ヘプチルアルデヒド、カプリルアルデヒド、ノニルアルデヒド、デシルアルデヒド等が挙げられる。反応温度としては-45℃から室温程度が適当であるが、特に低温の場合には、キレート剤としてテトラメチルエチレンジアミンを加えることが好ましい。反応後は、通常用いられる一般的な精製手法により式IVの化合物を得る。

次いで、式IVの化合物に酸を作用させて加水分解し、式Iの化合物とする。酸の具体例としては、塩酸、硫酸、硝酸等の鉱酸が挙げられ、使用する

赤外線吸収スペクトル KBr cm^{-1} :

2964, 2932, 2896, 2844,
1648, 1588, 1504, 1456,
1416, 1358, 1230, 1126,
1092, 996, 856, 722

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

1.38 (6H, s), 3.88 (3H, s),
3.91 (6H, s), 4.10 (2H, s),
7.19 (2H, s)

マススペクトル:

M/Z (%) 265 (M^+ , 47),
250 (100), 235 (6),
222 (18), 194 (17),
178 (10), 150 (5)

次に、上述のようにして得られた式IIIの化合物を有機溶媒中、塩基の存在下、アルデヒドを反応させて式IVの化合物を得る。使用する有機溶媒と

溶媒としては、水またはアルコール類またはその混合溶媒が適当である。反応温度は、室温から使用する溶媒の沸点まで加熱して反応させるのが好ましい。反応後は抽出、乾燥、溶媒留去および再結晶等の通常用いられる一般的な精製手法を組み合わせることにより式Iの化合物を得る。

また、この式Iの化合物を必要に応じて更に脱メチル化するが、脱メチル化の方法としては、水または有機溶媒中、酸を反応させることにより4位を脱メチル化する。酸の具体例としては、三臭化ホウ素、三塩化ホウ素、三フッ化ホウ素、三臭化アルミニウム、三塩化アルミニウム、三フッ化アルミニウム等のルイス酸または、ヨウ化水素酸、塩酸、臭化水素酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。使用する有機溶媒の具体例としては、無水塩化メチレン、無水クロロホルム、エタノール等が挙げられる。反応温度としては0℃から室温程度が適当である。反応後は通常用いられる精製手法により式Iの化合物を得る。

以下に、本発明の化合物の製造の実施例を示す。

実施例 1

5%パラジウム炭素20mgを95%エタノール2mlに懸濁させ、これを接触還元装置に付し、室温で攪拌し水素を吸収させた後、具体例1で得た4-ニトロ-3-ブチリデンフタリド200mgを加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、反応液をセライト濾過し、濾液を減圧留去して黄色固体を得た。これをフラツシユカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 230-400メツシュ; 径3.5cm, 長さ20cm; 約100g; 溶出溶媒, 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:2)に付し、50mlずつ分取して6~7番目のフラクションを合併し、4-アミノ-3-ブチルフタリド156mgを得た(収率89%)。これを、さらに酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒から再結晶し、白色針状晶を得た。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3452, 3360, 3244, 2952,
2920, 2852, 1722, 1640,
1614, 1592, 1492, 1320,

実施例 2

具体例1で得た4-ニトロ-3-ブチリデンフタリド200mg、10%パラジウム炭素20mgに35%ホルムアルデヒド0.8mlおよび99.5%エタノール2mlを加え、これを中圧接触還元装置に付し、水素の圧力を2.5~3.5kg/cm²とした後、室温で2.5時間攪拌した。反応終了後、反応液をセライト濾過し、濾液を減圧留去して黄色油状物質を得た。これをフラツシユカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 230-400メツシュ; 径3.5cm, 長さ20cm; 約100g; 溶出溶媒, 酢酸エチル:n-ヘキサン=1:4)に付し、30mlずつ分取して8~9番目のフラクションを合併し、白色アモルファスの4-N,N-ジメチルアミノ-3-ブチルフタリド175mgを得た(収率87%)。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

2944, 2856, 2804, 1750,
1606, 1494, 1438, 1336,
1272, 1134, 1092, 1048,

1286, 1138, 1088, 1070,
1000, 944, 756, 744

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone-d₆):

0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz),
1.15 - 1.50 (4H, m),
1.60 - 1.80 (1H, m),
2.15 - 2.40 (1H, m),
5.14 (1H, bs, D₂O添加で消失),
5.55 (1H, dd, J = 7.7, 2.8 Hz),
6.99 (1H, dd, J = 7.8, 1.0 Hz),
7.08 (1H, dd, J = 7.3, 1.0 Hz),
7.29 (1H, dd, J = 7.8, 7.3 Hz)

マススペクトル:

M/Z (%) 205 (M⁺, 12),
148 (100), 120 (32),
92 (29), 65 (46)

962, 750

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone-d₆):

0.88 (3H, t, J = 7.0 Hz),
1.10 - 1.45 (4H, m),
1.45 - 1.70 (1H, m),
2.20 - 2.40 (1H, m),
2.89 (6H, s),
5.76 (1H, dd, J = 7.7, 2.8 Hz),
7.18 (1H, dd, J = 7.8, 1.0 Hz),
7.30 (1H, dd, J = 7.3, 1.0 Hz),
7.47 (1H, dd, J = 7.8, 7.3 Hz)

マススペクトル:

M/Z (%) 233 (M⁺, 25),
176 (100), 149 (17),
132 (9), 120 (7),
118 (5), 105 (4),
104 (3), 91 (6),
77 (6)

実施例 3

5%パラジウム炭素20mgを95%エタノール2mlに懸濁させ、これを接触還元装置に付し、室温で攪拌し、水素を吸収させた後、具体例1で得た7-ニトロ-3-ブチリデンフタリド200mgを加え室温で2時間攪拌した。反応終了後、反応液をセライト濾過し、濾液を減圧留去して黄色油状物質を得た。これをフラツシユカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、230-400メツシュ; 径3.5cm、長さ20cm; 約100g; 溶出溶媒、酢酸エチル:n-ヘキサン=1:3)に付し、30mlずつ分取して7~10番目のフラクションを合併し、7-アミノ-3-ブチルフタリド145mgを得た(収率82%)。これをさらに、酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒から再結晶し、無色リンベン状品を得た。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3480, 3376, 3208, 2960,
2936, 2856, 1734, 1632,
1598, 1484, 1310, 1264,

タノール2mlを加え、これを中圧接触還元装置に付し、水素の圧力を2.5~3.5kg/cm²とした後、室温で6時間攪拌した。反応終了後、反応液をセライト濾過し、濾液を減圧留去して黄色油状物質を得た。これをフラツシユカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、230-400メツシュ; 径3.5cm、長さ20cm; 約100g; 溶出溶媒、酢酸エチル:n-ヘキサン=1:10)に付し、30mlずつ分取し、9~12番目のフラクションを合併し、無色油状物質の7-N,N-ジメチルアミノ-3-ブチルフタリド159mgを得た(収率80%)。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

2952, 2920, 2864, 2796,
1746, 1604, 1584, 1498,
1460, 1434, 1352, 1312,
1258, 1188, 1132, 1076,
1010, 776

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone-d₆):

0.90 (3H, t, J = 7.0 Hz),

1208, 1054, 974, 774

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone-d₆):

0.91 (3H, t, J = 7.0 Hz),
1.20 - 1.55 (4H, m),
1.60 - 1.80 (1H, m),
1.90 - 2.15 (1H, m),
5.40 (1H, dd, J = 7.6, 4.2 Hz),
6.66 (1H, d, J = 7.3 Hz),
6.71 (1H, d, J = 8.3 Hz),
7.36 (1H, dd, J = 8.3, 7.3 Hz)

マススペクトル:

M/Z (%) 205 (M⁺, 26),
148 (100), 120 (49),
92 (19), 65 (27)

実施例 4

具体例1で得た(Z)-7-ニトロ-3-ブチリデンフタリド200mgに10%パラジウム炭素60mg、35%ホルムアルデヒド2mlおよび99.5%エ

1.20 - 1.55 (4H, m),
1.60 - 1.80 (1H, m),
1.95 - 2.15 (1H, m),
3.01 (6H, s),
5.36 (1H, dd, J = 7.8, 3.7 Hz),
6.89 (1H, d, J = 8.3 Hz),
6.92 (1H, d, J = 7.3 Hz),
7.52 (1H, dd, J = 8.3, 7.3 Hz)

マススペクトル:

M/Z (%) 233 (M⁺, 85),
218 (55), 200 (13),
190 (100), 176 (42),
172 (32), 161 (5),
148 (16), 133 (20),
119 (11), 105 (8),
91 (11), 77 (11)

実施例 5

具体例 3 で得た 2-(3,4-ジメトキシフェニル)-4,4-ジメチル-2-オキサゾリン 5.50 g をアルゴン置換した後、無水テトラヒドロフラン 45 ml を加えて溶解させ、 -45°C に冷却し、攪拌下 1.6 M n-ブチルリチウム 17.5 ml を加え、2 時間攪拌した。この反応液に -45°C で、n-バレラルデヒド 3.0 ml を無水テトラヒドロフラン 5 ml に溶解させた溶液を加え、 -45°C で 1 時間攪拌した後、冷却浴をはずし室温で終夜攪拌した。この反応液に水 50 ml を加え、ジエチルエーテルで抽出(150 ml \times 2)、エーテル層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して黄色油状物質を得た。

次いで、これを 6 N 塩酸 360 ml に溶解させ、攪拌下 6 時間加熱還流した。反応液を室温にもどしエーテル抽出 2 回、エーテル層を 5% 水酸化ナトリウム水溶液 50 ml、水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し茶色固形物質を得た。これを n-ヘキサンから再

150(4), 135(2),
122(6)

実施例 6

具体例 4 で得た 2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-4,4-ジメチル-2-オキサゾリン 5.0 g をアルゴン置換し、無水テトラヒドロフラン 35 ml を加えて溶解させた後、 -35°C に冷却し攪拌下 1.6 M n-ブチルリチウム 14 ml を加え、 -35°C で 2 時間攪拌した。この反応液に -35°C で、n-バレラルデヒド 2.4 ml を無水テトラヒドロフラン 5 ml に溶解した溶液を加え、1 時間攪拌した後、室温で終夜攪拌した。この反応液に水 50 ml を加え、ジエチルエーテルで抽出(150 ml \times 2)、ジエチルエーテル層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して黄色油状物質を得た。これに 6 N 塩酸 290 ml を加えて溶解させ、攪拌下 7 時間加熱還流した。次いで反応液を室温にもどしエーテルで抽出(200 ml \times 2)、エーテル層を 5% 水酸化ナト

リウム水溶液 50 ml、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して茶色油状物質を得た。これをフラツシユカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 230-400 メツシユ; 径 4.5 cm, 長さ 20 cm; 約 160 g; 溶出溶媒, 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:4; 0.3 kg/cm²) に付し、60 ml ずつ分取して、10~14 番目のフラクションを合併して、4,5,6-トリメトキシ-3-ブチルフタライド 3.38 g を得た(収率 64%)。これを n-ヘキサンから再結晶し、白色微針状晶を得た。

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$:

2952, 2868, 1766, 1614,
1498, 1462, 1440, 1344,
1278, 1236, 1222, 1162,
1092, 1052, 970, 820, 736

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

0.89 (3 H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$),
1.15 - 1.50 (4 H, m),
1.65 - 1.85 (1 H, m),
2.10 - 2.35 (1 H, m),
3.92 (3 H, s), 3.97 (3 H, s),
5.51 (1 H, dd, $J = 7.8, 3.2 \text{ Hz}$),
7.07 (1 H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$),
7.60 (1 H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$)

マススペクトル:

M/Z (%) 250 (M^+ , 17),
193 (100), 165 (8),

リウム水溶液 50 ml、水および飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して茶色油状物質を得た。これをフラツシユカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 230-400 メツシユ; 径 4.5 cm, 長さ 20 cm; 約 160 g; 溶出溶媒, 酢酸エチル:n-ヘキサン = 1:4; 0.3 kg/cm²) に付し、60 ml ずつ分取して、10~14 番目のフラクションを合併して、4,5,6-トリメトキシ-3-ブチルフタライド 3.38 g を得た(収率 64%)。これを n-ヘキサンから再結晶し、白色微針状晶を得た。

赤外線吸収スペクトル $\nu_{\text{max}}^{\text{KBr}} \text{ cm}^{-1}$:

2988, 2956, 2936, 2856,
1770, 1616, 1480, 1460,
1420, 1342, 1314, 1252,
1198, 1140, 1116, 1100,
1046, 1030, 970, 846, 756

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

0.90 (3 H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$),

1.20 - 1.50 (4 H, m),
 1.55 - 1.80 (1 H, m),
 2.05 - 2.30 (1 H, m),
 3.92 (3 H, s), 3.94 (1 H, s),
 3.98 (3 H, s),
 5.46 (1 H, dd, J = 7.7, 3.0 Hz),
 7.12 (1 H, s)

マススペクトル:

M/Z (%) 280 (M⁺, 16),
 223 (100), 195 (16),
 180 (7), 165 (6),
 152 (6), 151 (6),
 137 (5), 134 (4),
 122 (4)

実施例 7

具体例 2 で得た 2-(3-メトキシフェニル)-4,4-ジメチル-2-オキサゾリン 2.13 g をアルゴン置換し、無水テトラヒドロフラン 10 ml を加え室温で攪拌し溶解させた後、-45℃に冷却し、

1.352, 1.298, 1.268, 1.238,
 1.170, 1.122, 1.078, 1.048,
 1.006, 966, 800, 740, 656

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl₃):

0.95 (3 H, t, J = 7.2 Hz),
 1.35 (3 H, s), 1.37 (3 H, s),
 1.15 - 1.55 (2 H, m),
 1.55 - 1.76 (1 H, m),
 2.05 - 2.26 (1 H, m),
 2.90 - 3.40 (1 H, br, D₂O 添加で消失),
 3.42 (2 H, s), 3.86 (3 H, s),
 5.53 (1 H, dd, J = 7.6, 3.0 Hz),
 6.91 (1 H, dd, J = 5.9, 2.8 Hz),
 7.31 (1 H, d, J = 5.9 Hz),
 7.34 (1 H, dd, J = 5.9, 5.9 Hz)

マススペクトル:

M/Z (%) 277 (M⁺, 1),
 262 (2), 246 (100),
 234 (22), 204 (8),

攪拌下 1.6 M n-ブチルリチウム 7.14 ml を加えて 2 時間攪拌した。この溶液に -45℃ で n-ブチルアルデヒド 1.0 ml を無水テトラヒドロフラン 3 ml に溶解した溶液を加え、-45℃ で 1 時間攪拌した後、室温で終夜攪拌した。この反応液に水 30 ml を加えて反応を終了させた後、ジエチルエーテルで抽出 (150 ml × 2)、エーテル層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して黄色油状物質を得た。これをフラツシユカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 230 - 400 メツシユ; 径 4.5 cm, 長さ 20 cm; 約 160 g; 溶出溶媒, 酢酸エチル:n-ヘキサン = 2:3) に付し、50 ml ずつ分取し、20 ~ 32 番目のフラクションを合併し、無色アモルファスの 2-[3-メトキシ-2-(1-ヒドロキシブチル)-フェニル]-4,4-ジメチル-2-オキサゾリン 2.06 g を得た (収率 72%)。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm⁻¹:

3164, 2948, 2868, 1678,
 1606, 1490, 1470, 1442,

189 (11), 162 (36),
 161 (37), 146 (7),
 103 (6), 91 (9),
 77 (10)

次に、2-[3-メトキシ-2-(1-ヒドロキシブチル)-フェニル]-4,4-ジメチル-2-オキサゾリン 3.41 g に 6 N 塩酸 180 ml を加え、攪拌下油浴上 (120 ~ 130℃) で 8 時間加熱還流した。さらに反応液を室温で終夜攪拌し、析出する結晶性不溶物を濾取し、淡緑色粉状晶 2.27 g を得た。これを石油エーテルから再結晶し、白色針状晶の 4-メトキシ-3-プロピルフタライド 1.87 g を得た (収率 74%)。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm⁻¹:

2952, 2868, 2840, 1760,
 1612, 1492, 1466, 1436,
 1310, 1274, 1160, 1114,
 1092, 1054, 1042, 1026,
 958, 758, 750

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone-d₆):

0.94 (3 H, t, J = 7.3 Hz),
 1.25 - 1.53 (2 H, m),
 1.58 - 1.80 (1 H, m),
 2.10 - 2.35 (1 H, m),
 3.98 (3 H, s),
 5.55 (1 H, dd, J = 7.8, 3.0 Hz),
 7.33 (1 H, d, J = 8.0 Hz),
 7.38 (1 H, d, J = 7.8 Hz),
 7.56 (1 H, dd, J = 8.0, 7.8 Hz)

マススペクトル:

M/Z (%) 206 (M⁺, 12),
 163 (100), 135 (19),
 120 (4), 107 (4),
 92 (8), 77 (18)

次に、4-メトキシ-3-プロピルフタライド
 150 mgをアルゴン置換した後、無水塩化メチレ

5.57 (1 H, dd, J = 7.9, 3.1 Hz),
 7.18 (1 H, dd, J = 7.8, 1.0 Hz),
 7.31 (1 H, dd, J = 7.6, 1.0 Hz),
 7.42 (1 H, dd, J = 7.8, 7.6 Hz)

マススペクトル:

M/Z (%) 192 (M⁺, 15),
 149 (100), 121 (19),
 93 (11), 65 (13)

(以下余白)

ン2.1 mlを加え攪拌して溶解させ、これに氷冷
 攪拌下0.8 M三臭化ホウ素1.9 mlを加え室温で
 3時間攪拌した。この反応液を水20 mlにあげ、
 クロロホルムで抽出(70 ml × 2)、クロロホルム
 層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、
 溶媒を減圧留去し、白色固体を得た。これをベン
 ゼンから再結晶し、白色粉状晶の4-ヒドロキシ-
 3-プロピルフタライド128 mgを得た(収率92
 %)。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm⁻¹:

3204, 2956, 2930, 2868,
 1724, 1614, 1500, 1470,
 1382, 1290, 1166, 1114,
 1090, 1052, 934, 748

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone-d₆):

0.95 (3 H, t, J = 7.3 Hz),
 1.24 - 1.58 (2 H, m),
 1.60 - 1.84 (1 H, m),
 2.18 - 2.38 (1 H, m),

実施例 8

具体例2で得た2-(3-メトキシフェニル)-
 4,4-ジメチル-2-オキサゾリン3.0 gをアルゴ
 ン置換し、無水テトラヒドロフラン15 mlを加え、
 室温で攪拌して溶解させた後、-45℃に冷却し
 攪拌下1.6 M n-ブチルリチウム10.1 mlを加え、
 -45℃で2時間攪拌した。この溶液に-45℃
 でn-カプロアルデヒド1.9 mlを無水テトラヒド
 ロフラン5 mlに溶解した溶液を加え、-45℃で
 1時間攪拌した後、室温で終夜攪拌した。この反
 応液に水30 mlを加えて反応を終了させた後、エ
 ーテルで抽出(150 ml × 2)、エーテル層を飽和
 食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を
 減圧留去して黄色油状物質を得た。この油状物質
 をフラツシユカラムクロマトグラフィー(シリカ
 ゲル, 230-400メツシユ; 径 4.5 cm, 長さ
 25 cm; 約200 g; 溶出液, 酢酸エチル:n-ヘキサ
 ン = 2:3)に付し、50 mlずつ分取して15 ~
 24番目のフラクションを合併して2-[3-メト
 キシ-2-(1-ヒドロキシヘキシル)-フェニル]-

4,4-ジメチル-2-オキサゾリン3,4,7gを得た
(収率78%)。

赤外線吸収スペクトル cm^{-1} :

3168, 2952, 2928, 2864,
1678, 1604, 1492, 1466,
1440, 1354, 1268, 1240,
1170, 1100, 1076, 1050,
1022, 968, 806, 726, 654

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

0.87 (3H, t, $J = 6.8$ Hz),
1.35 (3H, s), 1.37 (3H, s),
0.95 - 1.55 (6H, m),
1.55 - 1.80 (1H, m),
2.10 - 2.30 (1H, m),
2.90 - 3.40
(1H, br, D_2O 添加で消失),
3.41 (2H, s), 3.86 (3H, s),
5.53 (1H, dd, $J = 7.6, 3.2$ Hz),
6.91 (1H, dd, $J = 6.4, 2.5$ Hz).

赤外線吸収スペクトル cm^{-1} :

2944, 2860, 1770, 1612,
1492, 1464, 1434, 1314,
1300, 1274, 1092, 1040,
1032, 980, 934, 754

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone- d_6):

0.87 (3H, t, $J = 6.8$ Hz),
1.10 - 1.45 (6H, m),
1.60 - 1.82 (1H, m),
2.10 - 2.37 (1H, m),
3.98 (3H, s),
5.55 (1H, dd, $J = 7.6, 3.2$ Hz),
7.33 (1H, d, $J = 8.0$ Hz),
7.38 (1H, d, $J = 7.8$ Hz),
7.56 (1H, dd, $J = 8.0, 7.8$ Hz)

マススペクトル:

M/Z (%) 234 (M^+ , 13),
163 (100), 135 (19),

7.31 (1H, d, $J = 6.4$ Hz),

7.35 (1H, dd, $J = 6.4, 6.4$ Hz)

マススペクトル:

M/Z (%) 305 (M^+ , 1),
290 (1), 274 (100),
234 (27), 204 (9),
189 (6), 175 (11),
162 (31), 147 (11),
103 (5), 91 (6),
77 (6)

次に、この2-[3-メトキシ-2-(1-ヒドロキシヘキシル)-フェニル]-4,4-ジメチル-2-オキサゾリン2.82gに6N塩酸140mlを加え、攪拌下油浴上(120~130℃)で8時間加熱還流した。この反応液を室温で終夜攪拌し、析出する結晶性不溶物を濾取し、白色粉状晶1.97gを得た。これを石油エーテルから再結晶し、白色針状晶の4-メトキシ-3-ベンチルフタリド1.68gを得た(収率78%)。

120 (3), 107 (2),
105 (2), 92 (4),
77 (9)

実施例9

具体例2で得た2-(3-メトキシフェニル)-4,4-ジメチル-2-オキサゾリン3.0gをアルゴン置換し、無水テトラヒドロフラン15mlを加え、室温で攪拌して溶解させた後、-45℃に冷却し攪拌下1.6Mn-ブチルリチウム10.1mlを加え、-45℃で2時間攪拌した。この溶液に-45℃でn-ヘプチルアルデヒド2.2mlを無水テトラヒドロフラン5mlに溶解した溶液を加え、-45℃で1時間攪拌した後、室温で終夜攪拌した。この反応液に水30mlを加えて反応を終了させた後、ジエチルエーテルで抽出(150ml×2)、エーテル層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、黄色油状物質を得た。この油状物質をフラツシユカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 230-400メツシユ; 径

4.5 cm, 長さ 25 cm; 約 200 g; 溶出溶媒, 酢酸
エチル:n-ヘキサン = 2:3) に付し、50 ml ずつ
分取して 17 ~ 28 番目のフラクションを合併し
て 2-[3-メトキシ-2-(1-ヒドロキシヘブチル)-
フェニル]-4,4-ジメチル-2-オキサゾリン
3.56 g を得た(収率 76%)。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3164, 2956, 2924, 2852,
1678, 1604, 1490, 1466,
1442, 1356, 1268, 1240,
1170, 1104, 1074, 1050,
970, 930, 804, 730, 656

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

0.87 (3 H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$),
1.35 (3 H, s), 1.37 (3 H, s),
1.10 - 1.55 (8 H, m),
1.55 - 1.80 (1 H, m),
2.05 - 2.30 (1 H, m),

晶性不溶物を濾取し、黄白色粉状晶 2.13 g を得
た。これを石油エーテルから再結晶し、白色針状
晶の 4-メトキシ-3-ヘキシルフタリド 1.73 g
を得た(収率 72%)。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

2940, 2920, 2848, 1770,
1614, 1492, 1468, 1434,
1320, 1302, 1274, 1094,
1046, 1038, 990, 944, 752

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone- d_6):

0.87 (3 H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$),
1.10 - 1.50 (8 H, m),
1.60 - 1.84 (1 H, m),
2.10 - 2.38 (1 H, m),
3.98 (3 H, s),
5.55 (1 H, dd, $J = 7.6, 3.2 \text{ Hz}$),
7.33 (1 H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$),
7.38 (1 H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$),
7.56 (1 H, dd, $J = 8.0, 7.8 \text{ Hz}$)

2.90 - 3.40

(1 H, br, D_2O 添加で消失),

3.42 (2 H, s), 3.86 (3 H, s),
5.53 (1 H, dd, $J = 7.6, 3.2 \text{ Hz}$),
6.91 (1 H, dd, $J = 5.8, 3.0 \text{ Hz}$),
7.31 (1 H, d, $J = 5.8 \text{ Hz}$),
7.34 (1 H, dd, $J = 5.8, 5.8 \text{ Hz}$)

マススペクトル:

M/Z (%) 319 (M^+ , 1),
304 (1), 288 (100),
234 (28), 204 (9),
175 (10), 162 (30),
147 (8), 103 (5),
91 (7), 77 (6)

次に、この 2-[3-メトキシ-2-(1-ヒドロキ
シヘブチル)-フェニル]-4,4-ジメチル-2-オキ
サゾリン 3.1 g に 6 N 塩酸 145 ml を加え、攪拌
下油浴上(120 ~ 130 °C)で 8 時間加熱還流し
た。この反応液を室温で終夜攪拌し、析出する結

マススペクトル:

M/Z (%) 248 (M^+ , 9),
163 (100), 135 (19),
120 (2), 107 (2),
105 (2), 92 (4),
77 (8)

実施例 10

具体例 2 で得た 2-(3-メトキシフェニル)-
4,4-ジメチル-2-オキサゾリン 3.1 g をアルゴ
ン置換し、無水テトラヒドロフラン 15 ml を加え
室温で攪拌して溶解させた後、-45 °C に冷却し
攪拌下 1.6 M n-ブチルリチウム 10.4 ml を加え、
-45 °C で 2 時間攪拌した。この溶液に -45 °C
で n-オクチルアルデヒド 2.8 ml を無水テトラヒ
ドロフラン 5 ml に溶解した溶液を加え、-45 °C
で 1 時間攪拌した後、室温で終夜攪拌した。この
反応液に水 30 ml を加えて反応を終了させた後、
ジエチルエーテルで抽出(150 ml \times 2)、エーテ
ル層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾

燥、溶媒を減圧留去し、黄色油状物質を得た。この油状物質をフラツシユカラムクロマトグラフィ-（シリカゲル、230-400メツシユ；径4.5cm、長さ25cm；約200g；溶出溶媒、酢酸エチル：n-ヘキサン=2：3）に付し、50mlずつ分取して12～21番目のフラクションを合併して無色油状物質の2-[3-メトキシ-2-(1-ヒドロキシオクチル)-フェニル]-4,4-ジメチル-2-オキサゾリン3.91gを得た（収率78%）。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3200, 2924, 2852, 1678,
1606, 1490, 1466, 1444,
1378, 1358, 1312, 1266,
1238, 1170, 1102, 1072,
1048, 1020, 968, 800, 740,
654

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in CDCl_3):

0.87 (3H, t, $J = 6.8$ Hz),
1.35 (3H, s), 1.37 (3H, s),

サゾリン3.27gに6N塩酸145mlを加え、攪拌下油浴上(120～130℃)で8時間加熱還流した。この反応液を室温で終夜攪拌し、析出する結晶性不溶物を濾取し、黄白色粉状晶2.30gを得た。これを石油エーテルから再結晶し、白色針状晶の4-メトキシ-3-ヘプチルフタリド2.13gを得た（収率83%）。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

2940, 2920, 2848, 1772,
1612, 1492, 1464, 1434,
1316, 1276, 1096, 1044,
1016, 1004, 952, 754

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone- d_6):

0.87 (3H, t, $J = 6.8$ Hz),
1.10 - 1.50 (10H, m),
1.60 - 1.83 (1H, m),
2.10 - 2.37 (1H, m),
3.98 (3H, s),
5.55 (1H, dd, $J = 7.6, 3.1$ Hz),

0.95 - 1.55 (10H, m),

1.55 - 1.80 (1H, m),

2.10 - 2.30 (1H, m),

2.90 - 3.40

(1H, br, D_2O 添加で消失),

3.41 (2H, s), 3.86 (3H, s),

5.53 (1H, dd, $J = 7.6, 3.0$ Hz),

6.91 (1H, dd, $J = 6.2, 2.5$ Hz),

7.31 (1H, d, $J = 6.2$ Hz),

7.34 (1H, dd, $J = 6.2, 6.2$ Hz)

マススペクトル:

M/Z (%) 333 (M^+ , 1),
318 (1), 302 (100),
234 (31), 204 (8),
175 (9), 162 (28),
147 (6), 103 (5),
91 (6), 77 (5)

次に、この2-[3-メトキシ-2-(1-ヒドロキシオクチル)-フェニル]-4,4-ジメチル-2-オキ

7.33 (1H, d, $J = 8.0$ Hz),

7.38 (1H, d, $J = 7.8$ Hz),

7.56 (1H, dd, $J = 8.0, 7.8$ Hz),

マススペクトル:

M/Z (%) 262 (M^+ , 10),
163 (100), 135 (19),
120 (2), 107 (2),
105 (2), 92 (4),
77 (8)

(以下余白)

実施例 11

実施例 8 で得た 4-メトキシ-3-ベンチルフタリド 150 mg をアルゴン置換した後、無水塩化メチレン 1.9 ml を加え溶解させ、これに氷冷攪拌下 0.8 M 三臭化ホウ素 1.7 ml を加え室温で 3 時間攪拌した。この反応液を氷水 20 ml にあけ、クロロホルムで抽出(70 ml × 2)、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して白色固体を得た。これをベンゼンから再結晶して、白色粉状晶の 4-ヒドロキシ-3-ベンチルフタリド 182 mg を得た(収率 91%)。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3224, 2948, 2924, 2864,
1720, 1614, 1500, 1470,
1382, 1306, 1290, 1164,
1130, 1096, 962, 920, 752

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone- d_6):

0.87 (3 H, t, $J = 6.8$ Hz),

を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して白色固体を得た。これをベンゼンから再結晶して、白色粉状晶の 4-ヒドロキシ-3-ヘキシルフタリド 135 mg を得た(収率 95%)。

赤外線吸収スペクトル ν_{max} cm^{-1} :

3224, 2948, 2916, 2852,
1720, 1614, 1500, 1470,
1382, 1306, 1290, 1166,
1132, 1098, 924, 748

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone- d_6):

0.87 (3 H, t, $J = 6.8$ Hz),
1.05 - 1.50 (8 H, m),
1.60 - 1.90 (1 H, m),
2.20 - 2.40 (1 H, m),
5.57 (1 H, dd, $J = 7.8, 2.9$ Hz),
7.18 (1 H, dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz),
7.31 (1 H, dd, $J = 7.5, 1.0$ Hz),
7.42 (1 H, dd, $J = 7.8, 7.5$ Hz)

1.10 - 1.52 (6 H, m),
1.60 - 1.90 (1 H, m),
2.20 - 2.40 (1 H, m),
5.57 (1 H, dd, $J = 7.7, 3.1$ Hz),
7.17 (1 H, dd, $J = 7.8, 1.0$ Hz),
7.31 (1 H, dd, $J = 7.5, 1.0$ Hz),
7.42 (1 H, dd, $J = 7.8, 7.5$ Hz)

マススペクトル:

M/Z (%) 220 (M^+ , 9),
202 (6), 149 (100),
121 (17), 93 (9),
65 (11)

実施例 12

実施例 9 で得た 4-メトキシ-3-ヘキシルフタリド 150 mg をアルゴン置換した後、無水塩化メチレン 1.8 ml を加え溶解させ、これに氷冷攪拌下 0.8 M 三臭化ホウ素 1.6 ml を加え室温で 3 時間攪拌した。この反応液を氷水 20 ml にあけ、クロロホルムで抽出(70 ml × 2)、クロロホルム層

マススペクトル:

M/Z (%) 234 (M^+ , 9),
216 (5), 192 (4),
149 (100), 121 (17),
93 (7), 65 (9)

実施例 13

実施例 10 で得た 4-メトキシ-3-ヘプチルフタリド 150 mg をアルゴン置換した後、無水塩化メチレン 1.7 ml を加え溶解させ、これに氷冷攪拌下 0.8 M 三臭化ホウ素 1.5 ml を加え室温で 3 時間攪拌した。この反応液を氷水 20 ml にあけ、クロロホルムで抽出(70 ml × 2)、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去して白色固体を得た。これをベンゼンから再結晶して、白色粉状晶の 4-ヒドロキシ-3-ヘプチルフタリド 127 mg を得た(収率 89%)。

赤外線吸収スペクトル cm^{-1} :

3 2 2 8, 2 9 4 8, 2 9 2 0, 2 8 5 2,
 1 7 2 2, 1 6 1 4, 1 5 0 2, 1 4 7 0,
 1 3 7 6, 1 2 9 0, 1 1 6 6, 1 1 3 2,
 1 0 9 8, 9 3 2, 7 4 6

プロトン核磁気共鳴スペクトル

(δ ppm in acetone-d₆):

0.87 (3 H, t, J = 6.8 Hz),
 1.05 - 1.50 (10 H, m),
 1.60 - 1.90 (1 H, m),
 2.20 - 2.40 (1 H, m),
 5.57 (1 H, dd, J = 7.8, 3.2 Hz),
 7.18 (1 H, dd, J = 7.8, 1.0 Hz),
 7.31 (1 H, dd, J = 7.5, 1.0 Hz),
 7.42 (1 H, dd, J = 7.8, 7.5 Hz)

マススペクトル:

M/Z (%) 248 (M⁺, 12),
 230 (5), 192 (6),
 149 (100), 121 (16),
 93 (6), 65 (5)

(以下余白)

本発明の化合物は血液粘度低下作用を有し、血液粘度低下剤としての医薬品として有用である。このことについて実験例を挙げて説明する。

実験例

1週間予備飼育したウイスター系雄性ラット(10～12週齢)をエーテル麻酔下にて、腹部大動脈より採血し、抗凝血剤として40% EDTA・2K(生理食塩水)を血液1mlあたり3μlの割合で添加し、遠心分離(3000rpm、4℃、5min)を行い、上清と赤血球層とに分離した。この上清を更に遠心分離(3000rpm、4℃、15min)して得られた上澄液をプラズマとした。

赤血球層は、数匹分を併合し、ヘマトクリット値(以下、HT値という)を測定し、更にプラズマで希釈してHT値を45%に調整し、血液粘度の測定に供した。

測定用血液1mlに、実施例で得た化合物を最終濃度 $4.8 \times 10^{-4} \text{M}$ になるよう50%エタノール・生理食塩水に溶かし、これを50μl添加し、37℃で60分間インキュベートした。次にイン

キュベートした血液0.5mlを分取し、粘度測定器を用いてずり速度7.5 S⁻¹で粘度の測定を行い、次式より血液粘度低下度を算出した。

$$\text{血液粘度低下度} = \frac{A - B}{A} \times 100 (\%)$$

A: 実施例で得た化合物を含まない場合の
血液粘度

B: 実施例で得た化合物添加の場合の
血液粘度

その結果を第1表に示す。

(以下余白)

第 1 表

本発明の化合物の

血液粘度低下度

被 験 物 質	低下度(%)
実施例 1 で得た化合物	10.7
実施例 2 で得た化合物	20.3
実施例 3 で得た化合物	14.7
実施例 4 で得た化合物	18.1
実施例 5 で得た化合物	19.8
実施例 6 で得た化合物	22.9
実施例 8 で得た化合物	29.3
実施例 9 で得た化合物	33.0
実施例 10 で得た化合物	16.1

第 1 表の結果より、実施例 1～6 および 8～10 で得た化合物に、血液粘度低下作用が確認された。

また、実施例で得た化合物には、プロスタグランジン F₂ α 阻害作用、抗ヒアルロニダーゼ作用、抗血小板凝集作用、抗ヒスタミン作用、抗真菌作

用、水溶液、プロピレングリコール等を用いることができる。さらに必要に応じて、殺菌剤、防腐剤、安定剤を加えてもよい。また、この非経口剤は安定性の点から、アンプル等に充填後冷凍し、通常の凍結乾燥技術により水分を除去し、使用直前に凍結乾燥物から液剤を再調製することもできる。

その他の非経口剤としては、外用液剤、軟膏等の塗布剤、直腸内投与のための坐剤等が挙げられ、常法に従って製造される。

用のあることが認められた。

本発明の化合物はそのまま、あるいは慣用の製剤担体と共に動物および人に投与することができる。投与形態としては、特に限定がなく、必要に応じ適宜選択して使用され、錠剤、カプセル剤、顆粒剤等の経口剤、注射剤、坐剤等の非経口剤が挙げられる。錠剤、カプセル剤、顆粒剤等の経口剤は常法に従って製造される。錠剤は本発明の化合物をゼラチン、でん粉、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、滑石、アラビアゴム等の製剤学的賦形剤と混合し賦形することにより製造され、カプセル剤は、本発明の化合物を不活性の製剤充填剤、もしくは希釈剤と混合し、硬質ゼラチンカプセル、軟質ゼラチンカプセル等に充填することにより製造される。シロップ剤、エリキシル剤は、本発明の化合物をシヨ糖等の甘味剤、メチルおよびプロピルパラベン類等の防腐剤、着色剤、調味剤、芳香剤、補助剤と混合して製造される。

非経口剤は常法に従って製造され、希釈剤として一般に注射用蒸留水、生理食塩水、デキストロ

特許出願人 株式会社 津村順天堂

代 表 者 津 村

昭



PAT-NO: JP363083080A
DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 63083080 A
TITLE: PHTHALIDE DERIVATIVE
PUBN-DATE: April 13, 1988

INVENTOR-INFORMATION:

NAME	COUNTRY
OGAWA, YOSHIMITSU	
CHIN, MASAO	
HOSAKA, KUNIO	
KUBOTA, KIYOSHI	

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME	COUNTRY
TSUMURA & CO	N/A

APPL-NO: JP61228263
APPL-DATE: September 29, 1986

INT-CL (IPC): C07D307/88 , A61K031/365 , A61K031/365

US-CL-CURRENT: 549/303

ABSTRACT:

NEW MATERIAL:A compound expressed by formula I (R1 represents H, OH, methoxy, amino or dimethylamino; R2 and R3 represent H or methoxy; R4 represents H, amino or dimethylamino; R5 represents H or alkyl; excepting cases wherein all R1~R4 represent H commonly, wherein R1

represents OH, R2~R4 represent H and R5 represents butyl, and wherein R1 represents methoxy, R2~R4 represent H and R5 represents propyl or butyl).

EXAMPLE: 4-Amino-3-butylphthalide.

USE: An agent for decreasing blood viscosity.

PREPARATION: A compound expressed by formula II is subjected to reduction or reduction accompanied with methylation to afford the compound expressed by formula I. The compound expressed by formula II can be obtained by reacting phthalic anhydrides compounds previously substituted with OH group, methoxy group, nitro group, etc. with a compound expressed by the formula (R5CO)₂O in the presence of sodium acetate.

COPYRIGHT: (C)1988,JPO&Japio